

学位授与番号	甲第 1836 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 22 日
氏 名	館野 誠
学位論文題目	Expression Profiling of Peripheral-Blood Mononuclear Cells from Patients with Chronic Hepatitis C Undergoing Interferon Therapy (インターフェロン投与による C 型慢性肝炎例の末梢血単核球遺伝子発現プロファイルの検討)
論文審査委員	主 査 教 授 中尾 眞二 副 査 教 授 中沼 安二 向田 直史

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

インターフェロン (IFN) は広く C 型慢性肝炎 (CH-C) の治療に用いられているが、その治療効果は限られており、正確な効果予測も不可能である。C 型肝炎ウイルス (HCV) は肝細胞以外の末梢血単核球 (PBMC) にも感染し、IFN 治療抵抗性とも関連していることが示唆されている。本研究では CH-C 患者の IFN 治療経過における PBMC の遺伝子発現の変化を cDNA マイクロアレイ法を用いて解析し、治療効果との関連性を検討した。得られた結果は以下のように要約される。

1. CH-C 患者 13 例と健常者 6 例の PBMC 遺伝子発現に関して、全 1305 遺伝子を用いた階層クラスター解析と support vector machine を用いて検討したところ、CH-C 群の遺伝子発現パターンは健常者群のパターンと大きく異なっており群別化が可能であった。
2. CH-C 群においては T 細胞の活性化マーカーである CD69、活性化リンパ球や樹状細胞で発現する CD83 の発現が有意に亢進し、chemokine (C-C motif) receptor 2 や interleukin-7 receptor などのサイトカインやケモカインのレセプター発現が有意に低下していた。
3. Gene ontology の比較では JAK-STAT cascade、G 蛋白レセプターシグナルは CH-C 群で有意に亢進し、液性免疫応答は CH-C 群で有意に減弱していた。
4. IFN 治療前に CH-C 群と健常者群で有意差を認めた遺伝子について IFN 治療経過中の発現変化を検討したところ、完全著効群では IFN 投与終了 6 ヶ月後には健常者群の遺伝子発現パターンに似たパターンを示したが、不変群では IFN 投与終了 6 ヶ月後にもその異常発現パターンが持続する傾向がみられた。したがって治療前に認められた CH-C 群の PBMC 遺伝子発現異常は HCV 感染を反映していることが示唆された。
5. Fuzzy neural network (FNN)-SWEEP 法を用いて IFN 治療効果と関連する可能性のある遺伝子を IFN 治療開始前、IFN 治療開始 2 週後の遺伝子発現変化からそれぞれ 3 つずつ抽出し治療効果を予想したところ、正答率が最も高い組み合わせを用いた時の正答率はそれぞれ 91.0%、90.2% と高率であった。

本研究は CH-C 患者の IFN 治療経過における PBMC 遺伝子発現の変化が IFN 治療効果の予測因子となりうる可能性を初めて明らかにしたものであることから学位に値すると判断された。